

# VU Research Portal

## Epilepsy in brain tumor patients: towards improved and personalized treatment

de Groot, M.

2013

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

de Groot, M. (2013). *Epilepsy in brain tumor patients: towards improved and personalized treatment*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# Chapter 7

## Nederlandse Samenvatting



## Introductie

Het hoofddoel van dit proefschrift was het verbeteren van de medicamenteuze behandeling van epilepsie bij hersentumor patiënten.

In **hoofdstuk 2** werd een breed overzicht gegeven van de problemen die kunnen ontstaan tijdens de behandeling van epilepsie bij hersentumorpatiënten. Ook werd in dit hoofdstuk aandacht besteed aan de epileptogenese. Over het algemeen bestaat de eerste stap van de behandeling van epilepsie bij hersentumorpatiënten uit het behandelen van de tumor zelf met behulp van chirurgische resectie, radiotherapie en chemotherapie. Echter zal in de meeste gevallen het effect van deze behandeling op de aanvalsfrequentie niet worden afgewacht en zal (aanvullende) behandeling met anti-epileptica gegeven worden. Het is van cruciaal belang om dan een anti-epilepticum te selecteren dat effectief is, en dat daarnaast weinig bijwerkingen heeft en weinig interacties met andere medicijnen. Vaak zijn er verscheidene pogingen met verschillende anti-epileptica nodig om het meest effectieve middel te selecteren met de minste bijwerkingen. Helaas is het tot nu toe onmogelijk om het meest effectieve middel voor de individuele patiënt te kiezen op basis van klinische of moleculaire markers.

In tegenstelling tot patiënten met epilepsie die niet veroorzaakt wordt door een hersentumor, is van hersentumorpatiënten, die in het kader van hun tumorbehandeling immers geopereerd worden, meestal weefsel beschikbaar. Dit weefsel kan dienen om onderzoek te verrichten naar factoren die mogelijk bijdragen aan de epileptogenese en naar moleculaire markers die de effectiviteit van anti-epileptica voorspellen. Epilepsie bij hersentumorpatiënten ontstaat vermoedelijk als gevolg van structurele, cellulaire en moleculaire veranderingen die veroorzaakt worden door de tumor en die leiden tot veranderingen in het omringende weefsel. Waarschijnlijk leiden deze veranderingen uiteindelijk tot verslechtering van functionele connectiviteit. Een beter begrip van de focale veranderingen die betrokken zijn bij de epileptogenese kan nieuwe handvatten geven voor een optimale behandeling van epilepsie. Deze kennis kan nieuwe aangrijpingspunten voor anti-epileptica opleveren of specifieke markers die de effectiviteit van anti-epileptica kunnen voorspellen.

In dit proefschrift hebben we daarom onderzoek verricht naar de rol van verscheidene moleculaire markers die geassocieerd zijn met epileptogenese bij hersentumorpatiënten. Uiteindelijk hebben we één van die moleculaire markers uitgelicht en onderzocht of de marker als voorspeller van de effectiviteit van behandeling met anti-epileptica bij hersentumorpatiënten kan dienen.

Tot welke inzichten heeft dit proefschrift nu geleid?

## Wat maakt laesies epileptogeen?

Epileptogenese moet worden opgevat als een multifactoriële pathogenese en is erg complex. In het eerste deel van dit proefschrift werd de complexiteit van epileptogenese benaderd vanuit de laesie zelf. Twee processen die in verband kunnen worden gebracht met epilepsie werden onderzocht. De eerste is het 'synaptic vesicle protein 2 A (SV2A)'. Hoewel de functie van SV2A niet helemaal duidelijk is, wordt in de literatuur gesuggereerd dat het functioneert als een calcium regulator van neurotransmittertransport en dat het synaptische netwerken moduleert door fusie van de vesikels van inactieve neuronen.<sup>174;198</sup> Verlies van SV2A leidt tot een reductie van

actiepotentiaal afhankelijke neurotransmissie door gamma-aminoboterzuur. Experimentele studies bij muizen hebben aangetoond dat knock-out van het SV2A gen leidt tot abnormale neurotransmissie en het ontwikkelen van ernstige epileptische aanvallen.<sup>30;176-179</sup> Bovendien is SV2A geïdentificeerd als de bindingsplaats van het anti-epilepticum levetiracetam.<sup>206-208</sup>

In **hoofdstuk 2.1** werd de expressie van SV2A onderzocht in het operatief verwijderde hersenweefsel van patiënten met focale corticale dysplasie (FCD) en tubereuze sclerose complex (TSC), en in hersenschors die als controle fungeerde. In de dysplastische cortex van zowel FCD- als TSC-patiënten, werd een afgenomen expressie van SV2A gezien in de neuropil. Deze studie is de eerste die het expressiepatroon en de subcellulaire lokalisatie van SV2A in de menselijke cortex beschrijft. De reductie van SV2A expressie in de dysplastische cortex van deze zeer epileptogene laesies (in vergelijking tot normaal georganiseerde corticale gebieden) draagt potentieel bij aan de instabiliteit van neuronale netwerken. Een ander kenmerk van SV2A expressie in FCD en TSC was de aanwezigheid van sterke perikaryale expressie rond dysmorphe neuronen. Dysmorphe neuronen zijn verhoogd prikkelbaar en dragen bij aan epileptische ontladingen.<sup>416</sup> De aanwezigheid van een hoge SV2A expressie rondom deze dysmorphe neuronen kan een weerspiegeling zijn van de verstoring van de normale synaptische verbindingen of een compensatiemechanisme in gebieden met een verhoogde prikkelbaarheid.<sup>252</sup>

In het volgende hoofdstuk (**hoofdstuk 2.2**) werd een ander proces dat kan leiden tot epilepsie bestudeerd. Onlangs is in de literatuur gesuggereerd dat disfunctie van adenosine-gemedieerde neuromodulatie een rol speelt bij het ontwikkelen van epilepsie.<sup>223;253;254</sup> Onder fysiologische omstandigheden werkt adenosine als een endogene modulator van synaptische neurotransmissie en neuronale activiteit, waarbij het met name de neuronale activiteit remt.<sup>119;223</sup> Als gevolg daarvan heeft adenosine anticonvulsieve en neuroprotectieve eigenschappen. Adenosine kinase (ADK), dat aanwezig is in astrocyten, is van cruciaal belang voor de regulatie van de extracellulaire adenosine spiegels in de hersenen. Ook in muismodellen werd een rol voor astrocytair ADK bij neuronale excitatie gerapporteerd.<sup>233</sup> Wij zagen een opregulatie van ADK in geactiveerde astrocyten in de hippocampus en de temporale cortex van ratten na het ontstaan van een status epilepticus door elektrische stimulatie. Conform deze bevindingen zagen we een verhoogde expressie van astrocytair ADK in de hippocampus en temporale cortex van patiënten met temporaalkwab epilepsie.

Er bestaan twee isoformen van ADK met verschillende subcellulaire lokalisaties (ADK lange en korte isoformen met respectievelijk een nucleaire en een cytoplasmatische lokalisatie).<sup>222;234;235;417</sup> Nucleair ADK is waarschijnlijk betrokken bij epigenetische mechanismen, terwijl de cytoplasmatische isoform wordt verondersteld betrokken te zijn bij de regulatie van extracellulaire spiegels van adenosine. Muizen met een overexpressie van de cytoplasmatische isoform, vertonen spontaan epileptische aanvallen.<sup>13</sup> In onze studie werd zowel nucleaire als cytoplasmatische expressie gevonden, waarbij met name de expressie in het cytoplasma prominent was. Bovendien toonden we aan dat inflammatoire moleculen zoals lipopolysaccharide (LPS) en IL- $\beta$  mogelijk de expressie van ADK in gekweekte cellen kunnen induceren. De rol van inflammatie bij epileptogenese moet evenwel nog verder worden opgehelderd. Onze resultaten geven aan dat overexpressie van ADK een pathologisch kenmerk van epilepsie is.

Veranderingen van SV2A en ADK expressie in cerebrale laesies lijken bij te dragen aan het ontstaan van epilepsie. Uiteraard is een groot aantal andere hypothesen naar voren gebracht, maar dat laat onverlet dat zowel SV2A als ADK uitermate interessant zijn bij het bestuderen van epilepsie in

hersentumorpatiënten. SV2A is interessant, omdat de anticonvulsieve werking van levetiracetam lijkt te worden gemedieerd door SV2A en levetiracetam is een anti-epilepticum met gunstige eigenschappen voor hersentumorpatiënten. Inzicht in de rol van SV2A kan leiden tot een betere selectie van behandeling met anti-epileptica van individuele patiënten. Mogelijk kan SV2A dienen als een voorspeller van de effectiviteit van levetiracetam.

ADK is interessant voor epilepsie in hersentumorpatiënten, omdat veel data suggereren dat adenosine een antiproliferatieve werking heeft, wat inhoudt dat overexpressie van ADK door tumorcellen een strategie van tumorcellen kan zijn om door te groeien. Het begrijpen van de werking en functie van ADK bij epilepsie in hersentumorpatiënten kan een nieuw aangrijpingspunt vormen voor anti-epileptica. Adenosine verhogende behandeling zou zelfs het dubbele voordeel hebben van het combineren van een antiproliferatieve en anticonvulsieve behandeling.

De vraag blijft: wat maakt hersentumoren epileptogeen?

## Wat maakt hersentumoren epileptogeen?

In de voorgaande hoofdstukken onderzochten we twee processen die betrokken zijn bij epileptogenese door niet-tumorale laesies. Beide processen zijn interessant voor de ontwikkeling van epilepsie in hersentumorpatiënten, omdat tumoren en niet-tumorale laesies een aantal soortgelijke pathologische kenmerken delen, wat suggereert dat er een gemeenschappelijke set aan onderliggende mechanismen die tot epilepsie leiden zou kunnen bestaan. In de volgende hoofdstukken werden dezelfde processen onderzocht bij hersentumorpatiënten.

In **hoofdstuk 3.1**, werd SV2A expressie in tumor en peritumoraal weefsel van hersentumorpatiënten met epilepsie vergeleken met de expressie in tumor en peritumoraal weefsel van hersentumorpatiënten zonder epilepsie. We hadden een reductie van de SV2A expressie in het weefsel van hersentumorpatiënten met epilepsie verwacht, wat in overeenstemming zou zijn met wat we vonden in niet-tumorale laesies (hoofdstuk 2.1). Vreemd genoeg lieten de resultaten geen verschil zien in SV2A expressie tussen tumor patiënten met en tumor patiënten zonder epilepsie. In gliale tumoren is aangetoond dat het peritumorale gebied het meest relevant is voor het ontstaan en de verspreiding van epileptische activiteit.<sup>261</sup> Aangezien er door ons geen reductie van SV2A expressie werd gevonden in dit peritumorale weefsel, blijft de rol van SV2A in de epileptogenese bij patiënten met gliale tumoren twijfelachtig. Het is echter mogelijk dat niet de reductie van SV2A expressie, maar het verlies van functie van SV2A de neurotransmissie verandert en dat dit uiteindelijk bijdraagt aan de epileptogenese.

In **hoofdstuk 3.2** onderzochten we de ADK expressie en functie in astrocytaire tumor en peritumorale cortex. Er werden veranderingen in ADK expressie en activiteit gevonden in dysplastische astrocyten. Net als bij FCD en TSC (hoofdstuk 2.2), toonde immunocytochemische analyse zowel nucleaire als vooral ook cytoplasmatische expressie aan. Het bleek dat de expressie van ADK in de peritumorale cortex van glioompatiënten met epilepsie significant hoger was dan de expressie in de peritumorale cortex van glioompatiënten zonder epilepsie. Een belangrijke vraag daarbij is of de toename van ADK expressie ook leidt tot een toename van enzymatische activiteit. Er kon een hogere ADK activiteit worden gezien in astrocytomen WHO graad III (zowel in de tumor als in de peritumorale cortex) dan in controle cortex.

Interessant hierbij is dat in een eerdere studie<sup>271</sup> gevonden was dat de extracellulaire concentratie van adenosine in tumor en peritumoraal weefsel significant lager is dan in controle weefsel. Dit

suggereert een veranderd purine metabolisme in de tumor. Extracellulair adenosine reduceert de levensvatbaarheid van gekweekte astrocytomen, <sup>349</sup> wat suggereert dat overexpressie van ADK een strategie van tumorcellen kan zijn om overleving van cellen te verbeteren. Al met al, ondersteunen onze resultaten de rol van het enzym ADK bij het ontstaan van epilepsie in hersentumorpatiënten.

Concluderend: hersentumoren en niet-tumorale cerebrale laesies delen moleculaire en cellulaire veranderingen die kunnen leiden tot epilepsie, wat suggereert dat er gemeenschappelijke epileptogene mechanismen bestaan. Mogelijkerwijs resulteert deregulatie van neurotransmissie, als gevolg van moleculaire en cellulaire veranderingen, tot veranderingen in het functionele hersennetwerk.

Maar wat gebeurt er precies met het hersennetwerk en is dit een pathofysiologisch mechanisme van epilepsie?

## Hoe leiden moleculaire veranderingen als gevolg van een hersentumor tot veranderingen in de gehele hersenen?

Dit deel van het onderzoek richtte zich op de rol van hersennetwerken bij epilepsie en de vraag of moleculaire en cellulaire veranderingen kunnen leiden tot veranderingen in de gehele hersenen en tot epilepsie. De hersenfunctie kan worden beoordeeld door te kijken naar de synchronisatie van neuronen tussen tijdsreeksen van verschillende hersengebieden (gemeten met behulp van EEG, MEG of functionele MRI): dit noemen we de functionele connectiviteit. Synchronisatie van neuronen weerspiegelt mogelijk de dynamiek van epilepsie.

In **hoofdstuk 4.1** onderzochten we of functionele connectiviteit gebruikt kan worden als een voorspeller van epilepsie bij patiënten zonder tumor. We vonden verschillen in EEG functionele connectiviteit tussen patiënten met epilepsie en patiënten zonder epilepsie na een eerste aanval. De 'synchronisation likelihood' (SL) werd gebruikt als een index van functionele connectiviteit. Patiënten met epilepsie toonden een toegenomen SL in de theta band vergeleken met patiënten zonder epilepsie. Een verhoogde SL in de theta band bleek ook een voorspeller van de diagnose epilepsie te zijn. De resultaten die we hebben gevonden suggereren dat de interictale hersenconnectiviteit van patiënten met epilepsie verschilt van de connectiviteit van patiënten zonder epilepsie. De verhoogde synchronisatie in de theta band kan het gevolg zijn van een compensatiemechanisme, maar kan ook een gevolg zijn van synchronisatie disinhibitie door hersenziekte.

Het is goed voorstelbaar dat hersentumoren ook een invloed hebben op functionele interacties wat mogelijk leidt tot epilepsie. In **hoofdstuk 4.2** werden de functionele connectiviteit en netwerktopologie bij hersentumorpatiënten in de loop van de tijd beschreven. Een verhoogde theta-band connectiviteit bleek gerelateerd aan een groter aantal epileptische aanvallen bij hersentumorpatiënten na neurochirurgische interventie. Eerdere studies toonden vergelijkbare resultaten. Een verhoogde functionele connectiviteit van de theta band lijkt een pathologisch kenmerk te zijn van zowel epilepsie als hersentumoren.

Deze bevindingen roepen vragen op over mogelijke mechanismen van epileptogenese bij hersentumorpatiënten. Er is gesuggereerd dat moleculaire veranderingen leiden tot veranderingen in functionele netwerkeigenschappen. In **hoofdstuk 4.3** hebben we dan ook onderzoek gedaan

naar de relatie tussen eiwitexpressie en lokale connectiviteit. De expressie van SV2A, P-glycoproteïne (P-gp) en glutamaat decarboxylase (GAD) isoformen 65 en 67, allen gerelateerd aan neuronale excitabiliteit, werd onderzocht en gerelateerd aan hersennetwerktopologie. Hoge SV2A expressie bleek gerelateerd aan hogere connectiviteit tussen verschillende clusters in het tumor gebied. Deze verhoogde connectiviteit kan de ontwikkeling van epilepsie veroorzaken. Hoge P-gp expressie was gerelateerd aan lage 'between-module connectivity' en een hoger aantal epileptische aanvallen. Deze resultaten komen overeen met ander onderzoek waaruit blijkt dat een verhoogde P-gp expressie gerelateerd is aan een hoge gevoeligheid voor epileptische aanvallen.<sup>366</sup> Er waren geen consistente verbanden tussen GAD 65/67 expressie en netwerktopologie. GAD65/67 is een enzym dat GABA uit glutamaat synthetiseert. De associatie tussen GABA en epilepsie is echter complex. Expressie van GAD65/67 stijgt tijdens aanvallen,<sup>367</sup> terwijl een lage GAD 65/67 expressie gerelateerd is aan een verhoogde gevoeligheid voor epilepsie. Dit kan associaties met netwerktopologie hebben gemaskeerd.<sup>382;383;389-391</sup>

De bevindingen betreffende SV2A en P-gp suggereren dat moleculaire veranderingen de connectiviteit en netwerktopologie beïnvloeden, wat uiteindelijk kan leiden tot epilepsie. Omgekeerd is het uiteraard ook mogelijk dat veranderingen van de lokale netwerktopologie worden geïnduceerd door epileptische activiteit.

## Behandeling van epilepsie bij hersentumorpatiënten

In de voorgaande delen werden aspecten van de epileptogenese van niet-tumorale laesies en van hersentumoren opgehelderd. De identificatie van eiwitten (SV2A, ADK) die van invloed zijn op epileptogenese bij hersentumorpatiënten en die in hoofdstuk 2,3 en 4 worden genoemd, zijn mogelijk aangrijpingspunten voor de optimalisering van behandeling met anti-epileptica. Het nieuwe inzicht in deze processen kan worden gebruikt om bestaande anti-epileptica te herevalueren en nieuwe anti-epileptica die juist op deze processen aangrijpen te ontwikkelen. Bovendien kan worden nagegaan of de aanwezigheid van deze eiwitten de effectiviteit van anti-epileptica voorspelt waardoor gemakkelijker een keuze van medicamenteuze behandeling kan worden gemaakt (zie hoofdstuk 5.3). Het onderzoek dat wordt beschreven in het volgende deel was vooral gericht op verbetering van behandeling met anti-epileptica bij hersentumorpatienten.

Het effect van levetiracetam monotherapie op het cognitief functioneren van patiënten met een glioom werd onderzocht en beschreven in **hoofdstuk 5.1**. In het eerste jaar van behandeling werden geen significante veranderingen gevonden in het cognitief functioneren van glioompatiënten die wegens epilepsie met levetiracetam monotherapie werden behandeld. Cognitieve disfunctie is vaak een resultaat van cumulatieve effecten van bestaande hersenschade door de tumor zelf met daar bovenop schade door therapie-effecten. Het is moeilijk om de effecten van levetiracetam van deze tumor gerelateerde factoren te scheiden. Aan de andere kant kunnen de eventuele negatieve effecten van deze tegen de tumor gerichte therapie potentiële negatieve effecten van levetiracetam, zoals die beschreven zijn in de literatuur, hebben gemaskeerd.<sup>418</sup>

Er wordt verondersteld dat oudere anti-epileptica het cognitief functioneren meer in negatieve zin beïnvloeden dan nieuwere anti-epileptica. Daarom werd in **hoofdstuk 5.2** het effect van fenytoïne, valproïnezuur en levetiracetam op het cognitief functioneren bij patiënten met een hooggradig glioom geëvalueerd. Om de problemen bij het onderscheiden van de effecten van bestaande

hersenschade door de tumor zelf, door de anti-tumorthherapie en door de anti-epileptica te vermijden, werd een groep hooggradig glioompatiënten die geen anti-epileptica gebruikten toegevoegd ter vergelijking. Patiënten die levetiracetam gebruikten, presteerden beter dan patiënten die niet behandeld werden met anti-epileptica op het gebied van codering en onthouden van verbale informatie. Patiënten die met oudere anti-epileptica werden behandeld, presteerden niet slechter dan patiënten die niet behandeld werden met anti-epileptica. Dit laatste leek echter te worden veroorzaakt door verschillen tussen de twee oudere anti-epileptica (fenytoïne en valproïnezuur): een positief effect van valproïnezuur op verbaal geheugen maskeert waarschijnlijk het negatieve effect van fenytoïne op cognitie. Deze bevindingen geven reden om bij het voorschrijven van anti-epileptica aan patiënten met een hooggradig glioom te kiezen voor levetiracetam of valproïnezuur, en dit geldt in het bijzonder voor patiënten met geheugenklachten.

Nu we hadden vastgesteld dat levetiracetam inderdaad goed wordt verdragen voor wat betreft bijwerkingen en cognitief functioneren, leek het logisch om levetiracetam aan elke hersentumormpatiënt met epilepsie voor te schrijven. Echter zijn niet alle patiënten aanvalsvrij met levetiracetam en er bestaan geen klinische parameters die de effectiviteit van levetiracetam kunnen voorspellen. Met het oog op het feit dat SV2A het aangrijpingspunt van levetiracetam is en SV2A betrokken lijkt bij epileptogenese (hoofdstuk 2.1 en 3.1), hebben we onderzocht of SV2A expressie de effectiviteit van levetiracetam voorspelt. Deze resultaten zijn beschreven in **hoofdstuk 5.3**. Glioompatiënten met epilepsie die goed reageerden op levetiracetam toonden een sterkere SV2A expressie in tumor en peritumoraal weefsel dan patiënten die niet goed reageerden: SV2A expressie lijkt een voorspeller van de effectiviteit van levetiracetam. Dit is – voor zover wij weten – de eerste keer dat zo'n voorspeller is aangetoond. Daarenboven, als we deze resultaten met de resultaten van hoofdstuk 3.1 combineren, zou geopperd kunnen worden dat levetiracetam de klinische effecten van SV2A moduleert en het vermogen van een neuron om neurotransmitter afgifte te reguleren herstelt. Een verlaagde expressie van SV2A interfereert met de effectiviteit van levetiracetam. Deze resultaten suggereren dat het meten van SV2A expressie behulpzaam zou kunnen zijn bij de beslissing of een patiënt behandeld moet worden met levetiracetam. Dit is de eerste stap op weg naar gepersonaliseerde therapiekeuze op basis van een moleculaire marker.

## Implicaties voor toekomstig onderzoek

De klinisch meest relevante bevinding van dit proefschrift is dat SV2A expressie zou kunnen dienen als een voorspeller van de effectiviteit van levetiracetam, waarvan we ook lieten zien dat het een effectief en goed te verdragen anti-epilepticum bij hersentumormpatiënten is. Een dergelijke relatie tussen de expressie van een eiwit, dat betrokken is bij epileptogenese, is niet eerder aangetoond en opent nieuwe perspectieven. Aangezien een groot deel van de patiënten met een hersentumor lijdt aan refractaire epilepsie en tumor en peritumoraal weefsel van bijna alle patiënten beschikbaar is, is gepersonaliseerde therapiekeuze gebaseerd op moleculaire markers binnen handbereik.

Toekomstig onderzoek moet zich daarom richten op het ontwikkelen van gepersonaliseerde anti-epileptische behandeling voor hersentumormpatiënten met epilepsie. De eerste stap moet zijn het bepalen van de waarde van SV2A expressie als voorspeller van de effectiviteit van levetiracetam. Voor dat doel moeten de resultaten van ons onderzoek worden bevestigd in gerandomiseerde gecontroleerde studies. Afgezien daarvan, moeten potentiële voorspellers voor de werkzaamheid



van andere anti-epileptica worden geëvalueerd om de keuze van anti-epileptica te vergemakkelijken. Bestaande anti-epileptica kunnen opnieuw worden geëvalueerd voor deze procedure.

Hoewel we in dit proefschrift de rol van SV2A en ADK bij epileptogenese bij hersentumapatiënten verder hebben bevestigd, moeten nog veel vragen worden beantwoord. Toekomstig onderzoek moet worden gericht op het ontrafelen van onderliggende mechanismen die leiden tot epilepsie. Veranderingen van de expressie of de functies van SV2A en ADK zouden een rol kunnen spelen in de epileptogenese. Het is hierbij niet duidelijk of een enkel proces of meerdere processen verstoord moeten zijn om tot epilepsie te leiden en het is evenmin duidelijk welke andere factoren, zoals bijvoorbeeld inflammatoire cytokines, een rol spelen. Illustratief hierbij is dat we onlangs hebben gevonden dat het inflammatoire cytokine IL- $\beta$  de expressie van Kir 4.1 induceert. Kir 4.1 is een 'inwardly rectifying' kalium kanaal 4.1 dat wordt beschouwd als een hoofdrolspeler in de kalium homeostase. Men vermoedt dat een defect in het vermogen van astroglia om het extracellulaire kalium te bufferen tijdens hoge neuronale activiteit, een rol speelt in het ontstaan van epileptische ontladingen.

Uiteindelijk kunnen nieuw gevonden markers geëvalueerd worden in klinische studies. Bovendien kunnen deze markers, zoals ADK, gebruikt worden als uitgangspunten voor de ontwikkeling van nieuwe anti-epileptica. In het geval van ADK, kan het ontwikkelen van een medicament een dubbel doel dienen, namelijk antiproliferatieve en anticonvulsieve therapie.

Een volgende uitdaging voor toekomstig onderzoek wordt gevormd door de opheldering van mechanismen die leiden tot veranderingen in eiwit expressie of functie en die uiteindelijk leiden tot epilepsie. Onze resultaten laten voor het eerst een relatie zien tussen de expressie van SV2A, en andere eiwitten enerzijds en veranderingen in functionele connectiviteit en neuronale netwerk eigenschappen anderzijds. Dit suggereert een cascade van gebeurtenissen die veroorzaakt worden door een hersentumor wat leidt tot veranderde expressie van eiwitten (waaronder SV2A), waardoor uiteindelijk functionele netwerk veranderingen en epilepsie ontstaan. Om in deze mechanismen meer inzicht te krijgen is meer basaal onderzoek nodig. Bovendien is het niet duidelijk of het verwijderen van het epileptisch focus (hetzij door resectie, hetzij door bestraling of chemotherapie) of het voorschrijven van anti-epileptica daadwerkelijk netwerkeigenschappen verbetert. Het is theoretisch voorstelbaar dat het verwijderen van de tumor resulteert in het verwijderen van slecht functionerende eiwitten met als uiteindelijke gevolg het herstel van de functionele connectiviteit.

Bestudering van de relaties tussen specifieke neurochirurgische ingrepen en het voorschrijven van anti-epileptica enerzijds en veranderingen in het netwerk en de aanvalsfrequentie anderzijds moet uiteindelijk leiden tot meer gerichte behandeling van tumorerelateerde epilepsie.